中美监管实践中高风险医疗器械关键性研究的比较

曾治宇[①]，韩磊[①]，张晓星[①]，彭琳[①]，曾理[①]

① 波科国际医疗贸易（上海）有限公司，北京，100020

作者简介：曾治宇（1973-），男，博士，研究方向：医疗器械临床试验。
通讯作者：曾治宇。Email：zhiyu.zeng@bsci.com

摘要：对中美高风险医疗器械的关键性研究（包括 40 个已上市的产品及部分正在开展的研究，涵盖冠脉介入、结构性心脏病、左心室辅助装置、神经调控以及电生理等领域）进行比较，可以看到我国开展的关键性研究设计相对简单，主要终点定量指标相对较多，样本量也相对较小。不同类别产品之间的关键性研究难以直接比较，但在高风险医疗器械的关键性研究开展前申办方与监管机构达成一致应该是我们今后努力的方向。

关键词 医疗器械，高风险，关键性研究，注册监管

Comparison of Pivotal Studies for High-risk Medical Devices between China and the US

ZENG Zhiyu[1], HAN Lei[1], ZHANG Xiaoxing[1], PENG Lin[1], ZENG Li[1]

Boston Scientific Corporation, BSC Int'l Medical Trading (Shanghai) Co., Ltd., Beijing 100020, P.R. China

Abstract: A comparison of pivotal studies for high-risk medical devices between China and the US including 40 approved products and some undergoing studies, covering coronary intervention, structural heart disease, left ventricular assistant device, neuromodulation, and electrophysiology, showed that pivotal studies in China were relatively simple-designed, with more quantitative endpoints, and relatively small sample size. Direct comparison of pivotal studies between different class medical devices is difficult, but achieving consensus between sponsors and regulation administration agency before conducting of the pivotal studies should be our future direction.

Key Words: Medical device, High risk, Pivotal study, Regulation administration

1 背景

随着经济的发展及科技的进步，医疗器械正经历一个快速发展期。第三类高风险医疗器械在可能给患者带来巨大的临床获益的同时，也可能存在巨大的临床风险，因此成为各国器械监管的重点，而器械的关键性研究（或确证性试验）作为主要的临床数据也成为各方关注的焦点。不同的监管机构对于医疗器械获益与风险的评价可能会存在差异，本文拟对一些近年来热点的高风险医疗器械在中美监管机构管辖范围内开展的关键性研究做一比较，重点考察微创介入治疗领域广受关注的热点产品，包括冠脉介入（冠脉药物球囊（DCB）、可吸收冠脉药物支架（DES））、结构性心脏病（经导管主动脉瓣（TAVR）、左心耳封堵器（LAAC））、

左信室辅助系统（LVAD）、神经调控（脑深部电刺激系统（DBS）、脊髓刺激器（SCS）、骶神经刺激器（SNS））以及电生理（脉冲电场消融（PFA））等。

2 材料与方法

对于在中美已获批的产品，从国家药品监督管理局（药监局）医疗器械技术审评中心（器审中心，NMPA）网站公布的审评报告中选取风险较高，且在 NMPA 监管下开展关键性临床试验的微创介入产品。共获得 18 个产品，包括冠脉药物球囊，可吸收冠脉支架、经导管主动脉瓣、左心耳封堵器、左心室辅助系统及植入式神经刺激器等。相应地，在美国食品药品监督管理局（FDA）网站检索同类产品，只选择初始途径（original）批准的产品，共 22 个。提取审评报告或安全性和有效性数据总结（SSED）中关键性研究的研究设计、样本量、主要终点及随访时间。

对于部分审评报告中未给出的信息，从各种公开的资料中去搜寻，包括发表的文献（PubMed、万方、知网等数据库等）、临床试验注册信息（clinicaltrials.gov、中国临床试验注册网站等）、以及相关的媒体报道。对于 PFA 等尚未在中美获批的产品，也通过这些途径搜寻相关的信息。本研究检索日期截止到 2022 年 11 月 19 日。

3 结果

18 个 NMPA 监管下及 22 个 FDA 监管下的产品的关键性研究基本信息见表 1。总体来看，与 FDA 监管下的关键性研究相比较，我国的关键性研究设计较为简单，以单组研究居多，主要终点定量指标相对较多，样本量也相对较小，特别是在结构性心脏病领域。

例如 TAVR，NMPA 监管下的 4 个关键性研究均为单组目标值设计，样本量 81~145，适应证较宽；而 FDA 监管下的产品 75%(3/4)提供了随机对照研究(RCT)，样本量为 358~1043，适应证较窄。在 FDA 申请 TAVR 中危、低危患者适应证的研究的样本量通常更大，达 1000~2032[1,2,3,4]。

再如 LAAC，NMPA 监管下的关键性研究，除了审评报告公开的 2 例，另外查到 4 个已批准的产品，均为单组目标值设计，主要终点包括左心耳关闭率指标，样本量 153~214 例[5,6,7,8]而 FDA 监管下的 2 款 LAAC，均提供了 RCT，主要终点均为临床事件定性指标，总样本量分别为 2406 和 1878。另外，有信息显示一款国产的左心耳封堵器正在开展 FDA 监管下的 IDE 研究，为对照设计，样本量超过 3000[9]。

在 LVAD 领域，中美监管下的关键性研究样本量的差异也较大，且同样的产品，在国内单组小样本研究[10]，到美国开展 IDE 需 RCT，样本量也明显增加到 399 例[11]。

电生理 PFA 在中美尚未有产品上市。公开的资料显示，国内的研究通常为单组设计，样本量 100 多例[12]；而 IDE 研究为 RCT 或单组，样本量为 418~900[13,14,15,16]。

冠脉药物球囊的情况较为特殊，在我国上市早于美国，在我国开展的关键性研究均为 RCT，定量指标终点，样本量 211~240[17, 18, 19,20]。作者公司在美国开展一项冠脉药物球囊的 IDE 研究，RCT 设计，定性指标终点，样本量为 600[21]。

另外，不同领域之间的关键性研究也有较为明显的差异，但因临床背景的差异，难以直接比较。

表 1 中美部分高风险医疗器械关键性研究比较

器械领域	类别	产品/受理号	监管	批准年	适应证	试验类型	比较类型	样本量	主要终点	随访时间	总随访时间
冠脉介入	DCB	CQZ1700047	NMPA	2017	分叉病变	RCT	优效	222	管腔直径狭窄程度	270 天	270 天
		CQZ2000445	NMPA	2021	支架内再狭窄	RCT	非劣效	211	晚期管腔丢失	9 个月	12 个月
	可吸收 DES	CQZ1700369	NMPA	2019	血管内狭窄	RCT	非劣效	560	晚期管腔丢失	1 年	5 年
						单组	目标值	1103	靶病变失败	1 年	5 年
		CQZ1800274	NMPA	2020	血管内狭窄	RCT	非劣效	395	晚期管腔丢失	12 个月	5 年
						单组	目标值	998	靶病变失败	12 个月	5 年
		Absorb	FDA	2016	冠脉内狭窄	RCT	非劣效	2008	靶病变失败	1 年	5 年
						其他	-	1814	-	-	-
结构性心脏病	LAAC	CQZ1800405	NMPA	2019	非瓣膜性房颤	单组	目标值	175	缺血性脑卒中率及左心耳关闭率	12 个月	12 个月
		CQZ2101027	NMPA	2022	非瓣膜性房颤	单组	目标值	168	左心耳关闭率	6 个月	12 个月
		Watchman	FDA	2015	非瓣膜性房颤	RCT	非劣效	800	卒中等事件	2717 患者年	5 年
						RCT	非劣效	461	卒中等事件	860 患者年	5 年
						其他	-	1145	-	-	-
		Amulet	FDA	2021	非瓣膜性房颤	RCT	非劣效	1878	缺血性卒中/全身栓塞	18 个月	5 年
	TAVR	CQZ1800004	NMPA	2019	主动脉瓣狭窄,不适合常规手术	单组	目标值	110	全因死亡率	12 个月	12 个月
		CQZ2000676	NMPA	2021	主动脉瓣狭窄,不适合常规手术	单组	目标值	120	全因死亡率	12 个月	12 个月
		CQZ2000829	NMPA	2021	主动脉瓣狭窄,可回收输送系统	单组	目标值	145 期中 60	全因死亡率	12 个月	12 个月
		CQZ2100025	NMPA	2021	主动脉瓣狭窄,可回收输送器	单组	目标值	81	复合事件发生率	30 天	30 天
		SAPIEN	FDA	2011	主动脉瓣狭窄,不可手术	RCT	优效	358	生存率	1 年	5 年
		CoreValve	FDA	2014	主动脉瓣狭窄,极高危	单组	目标值	656	全因死亡或严重卒中	1 年	5 年
		Lotus Edge	FDA	2019	主动脉瓣狭窄,高危	RCT	非劣效	912	全因死亡及严重事件	1 年	5 年
		Portico	FDA	2021	主动脉瓣狭窄,高危	RCT	非劣效	750	全因死亡或致残性卒中	1 年	5 年
						其他	-	293	-	-	-
	TPVR	CQZ2101043	NMPA	2022	肺动脉瓣反流	单组(境外)	目标值	83	植入成功率	30 天	3 年
						单组(境内)	目标值	55	右心室舒张末期容积指数	6 个月	5 年
		SAPIEN 3	FDA	2020	RVOT 导管或肺动脉生物瓣反流或狭窄	单组	目标值	108 期中 58	器械故障	1 年	1 年
左心室辅助	LVAD	CQZ1900247	NMPA	2019	心衰	单组	目标值	未提供[1]	生存率	3 个月	3 个月
		CQZ2000745	NMPA	2021	心衰	单组	目标值	25	器械植入成功率	3 个月	3 个月

		CQZ2101495	NMPA	2022	心衰	单组	目标值	50	生存率	3 个月	3 个月
		HeartMate II	FDA	2008	心衰	单组	目标值	126	生存率	180 天	1 年
						其他	-	68	-	-	-
		HeartWare	FDA	2012	心衰	单组	外部对照	140	生存率	180 天	5 年
		HeartMate 3	FDA	2017	心衰	RCT	非劣效	294	生存率	6 个月	24 个月
神经调控	DBS	CQZ2000666	NMPA	2022	磁共振兼容	同品种比对					
		CQZ2000668	NMPA	2022	磁共振兼容	同品种比对					
		Activa	FDA	1997	帕金森病/特发性震颤	RCT（美国）	优效	39/45	UPDRS	3 个月	12 个月
						RCT（欧洲）	优效	75/38	UPDRS	3 个月	12 个月
		Brio	FDA	2015	帕金森病	RCT	优效	136	“开期”时长	90 天	1 年(部分 5 年)
					特发性震颤	单组	自身对照	127	震颤评分	180 天	1 年(部分 5 年)
		Vercise	FDA	2017	帕金森病	RCT	优效	160	“开期”时长增加	12 周	5 年
	SCS	CQZ2100255	NMPA	2021	疼痛	RCT	优效	57	VAS 评分	3 个月	6 个月
		Genesis	FDA	2001	疼痛	同品种比对					
		Precision	FDA	2004	疼痛	同品种比对					
		Senza	FDA	2015	疼痛 常规 2-1200Hz 刺激	同品种比对					
					疼痛 10k Hz 刺激	RCT	非劣效	198	治疗应答率	3 个月	24 个月
		Algovita	FDA	2015	疼痛	同品种比对					
		Evoke	FDA	2022	疼痛（闭环刺激）	RCT	非劣效	134	治疗成功率	3 个月	12 个月
	SNS	CQZ1800078	NMPA	2018	排尿控制	RCT	优效	未提供[2]	生活质量	3 月	3 月
		Axonics	FDA	2019	排尿控制	单组	目标值	129	治疗应答率	6 个月	12 个月
		Interstim	FDA	2011	大便失禁	单组	目标值	120	治疗成功率	12 个月	12 个月
		Axonics	FDA	2019	大便失禁	同品种比对					
						单组	-	129	其他试验用于安全性评价	12 个月	12 个月

[1]有信息提示可能为 17 例[10]。

[2]有信息提示可能为 7 例[22]。

4 讨论

通过对部分高风险器械在中美监管下的关键性临床试验比较，可以看出我国的关键性研究设计相对简单，主要终点定量指标相对较多，样本量也相对较小，特别是在结构性心脏病领域。

随着注册法规的不断改革与完善[23]，我国当前的监管环境对于促进创新产品的上市起到了积极的推动作用[24]。这种鼓励创新的环境，与监管较严的 FDA 相比，孰优孰劣，目前尚难以定论。欧盟的监管体系正在转型中，一般认为是从较为宽松的环境转向更为严格的监管。既往有研究对比了欧盟与美国医疗器械监管体系，认为先在欧盟上市的器械，上市后的安全警示及召回更多（HR 2.9，95%可信区间 1.4－6.2）[25]。尽管如此，本研究涉及的已获 FDA 批准的可吸收 DES Absorb、左心室辅助装置 HeartWare 等产品目前均已退出市场。

促成本文研究的一个重要原因来自我们自己经历的一个产品注册实例。作者公司拟申请一款境外已获批的冠脉药物球囊在我国上市。公司在欧洲已完成一项 RCT 研究（与同类产品进行非劣效比较，主要终点为 6 个月管腔丢失率，样本量 125 例）。我们按照境外临床试验数据的路径，递交了在欧洲开展的 RCT，还有一项在亚太地区开展的上市后登记研究（单组，样本量 500 例）以及一项在日本开展的单组小样本研究（在研究开展前获得日本药监局的认可）。在与药监局器审中心沟通过程中，器审中心认为与国内已上市的同类产品相比，其他产品都是随机对照试验，主要终点为 9 个月的管腔丢失率，且样本量均在 200 例以上，因此希望我们提交更为充分的临床试验数据，尽管我们还有亚太地区及日本的单组研究。

这里值得探讨的是在没有相应的产品指导原则的情况下，如何判定临床试验的数据是否充分？当然可以参考已批准的同类产品，坚持统一的审评尺度。问题是如果第一个上市的产品碰巧临床数据过于充分了，以后的产品是否仍要坚持这可能过高的标准？另外，随着产品的广泛应用，对其有效性及安全性的认识逐渐完善，是否可以降低一些对临床数据的要求？正如我国《医疗器械分类目录》及《免于临床评价医疗器械目录》的动态调整。最后，如何判断一个有正式假设检验的 RCT 的数据是否充分？更好的做法可能是类似 FDA 的 IDE 审批制度，在临床试验开展之前各方达成共识。

不同类别产品之间关键性研究的比较也是一个有趣的话题。比如左室辅助装置，其风险极高，但无论是我国还是美国，关键性研究的样本量都远小于冠脉支架。因此，对关键性临床试验的要求，不单单取决于产品的风险程度，还要综合考察产品的临床获益、临床急需程度以及临床病例数量等情况，总之是获益风险比的综合考量。但无论如何，中美监管机构在结构性心脏病（TAVR，LAAC）及电生理（PFA）领域的认知看上去仍有较大的差异。另外，较为令人惊讶的是，总体上 FDA 对高风险医疗器械关键性研究的要求更高，但在美国，SCS 可以通过同品种比对上市。

本研究存在一些局限。首先是纳入的产品数量较小，比较的内容也较为有限。目前药监局网站并未公开所有产品的审评报告，已公开的审评报告中对于临床试验的信息也缺少细节，包括偶有缺少样本量的数据。但本研究入选的是当前颇受关注的微创介入领域的高风险产品，也通过其他各种途径适当弥补了部分信息，还是具有相当的代表性。其次，本研究未追踪这些产品上市后的情况。比如 FDA 批准的可吸收 DES 等产品已经退市，这是另外一个重要的话题，我们将持续关注。最后，中美监管下的高风险医疗器械的关键性研究的差异的背后原因较为复杂，不在本文论述范围之内。

总之，中美监管机构对高风险医疗器械关键性研究的要求存在一些较为明显的差异。NMPA 与 FDA 都在不断改革以应对高风险医疗器械迅猛的发展势头，在高风险医疗器械的关键性研究开展前申办方与监管机构达成一致应该是我们今后努力的方向。

（申明：本研究为作者个人观点，不代表任职单位的立场。）

【参考文献】

1. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med 2016;374:1609-20.
2. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med 2017;376:1321-31.
3. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med 2019;380:1695-705.
4. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med 2019;380:1706-15.
5. Huang H, Liu Y, Xu Y, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the LAmbre Device for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter Clinical Study. JACC Cardiovasc Interv 2017;10:2188-94.
6. 李双, 朱梦云, 葛均波, et al. 新型盘式左心耳封堵器多中心临床研究的围术期和中期随访情况. 中华心律失常学杂志 2020;24:270-5.
7. https://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=20917. In.
8. https://www.sohu.com/a/432481067_727474. In; 2020.
9. http://www.lifetechmed.com/news/n1/20220905/2884.aspx. In; 2022.
10. http://www.chinanews.com.cn/gn/2017/12-08/8395812.shtml. In; 2017.
11. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01187368. In.
12. https://www.163.com/dy/article/HM4C1L4U05118K9D.html. In; 2022.
13. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04612244. In.
14. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04198701. In.
15. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05120193. In.
16. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05293639. In.
17. Chen Y, Gao L, Qin Q, et al. Comparison of 2 Different Drug-Coated Balloons in In-Stent Restenosis: The RESTORE ISR China Randomized Trial. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:2368-77.
18. Tang Y, Qiao S, Su X, et al. Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent for Small-Vessel Disease: The RESTORE SVD China Randomized Trial. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:2381-92.
19. Zhu J, Liu L, Zhu Z, et al. A randomized comparison of a novel iopromide-based paclitaxel-coated balloon Shenqi versus SeQuent Please for the treatment of in-stent restenosis. Coron Artery Dis 2021;32:526-33.
20. Xu B, Gao R, Wang J, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:204-11.
21. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04647253. In.
22. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02619721?term=NCT02619721. In.
23. 鞠珊, 刘英慧, 王雅文, et al. 从国际协调文件探讨医疗器械临床评价的思路. 中国药物警戒 2021;18:1062-5.
24. 王兰明, 赵阳. 深化医疗器械审评审批制度改革,促进医疗器械产业高质量发展——中国医疗器械审评审批制度改革概述. 中国食品药品监管 2021:16-28.
25. Hwang TJ, Sokolov E, Franklin JM, Kesselheim AS. Comparison of rates of safety issues and reporting of trial outcomes for medical devices approved in the European Union and United States: cohort study. BMJ 2016;353:i3323.